

## Záverečná karta projektu

Názov projektu **Centrum pre výskum signalómu** Evidenčné číslo projektu **VVCE-0001-07**

Zodpovedný riešiteľ **Peter Fedoročko, prof., RNDr., CSc.**  
Príjemca **Univerzita P.J. Šafárika v Košiciach**

### Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Ústav biologických a ekologických vied Prírodovedeckej fakulty UPJŠ v Košiciach
2. Ústav experimentálnej onkológie SAV, Bratislava
- 3.
- 4.
- 5.

### Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. Dana Farber Cancer Institute, Department of Medical Oncology, Boston MA 02115, USA
2. Biofyzikální ústav AV ČR, Brno, Česká republika
- 3.

### Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

- 1.
- 2.
- 3.

### Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

1. Jakubíková J, Adamia S, Kost-Alimova M, Klippel S, Cervi D, Daley J, Cholujová D, Kong S, Leiba M, Blotta S, Ooi M, Delmore J, Laubach J, Richardson P, Sedlák J, Anderson K, Mitsiades C: Lenalidomide targets clonogenic side population in multiple myeloma: pathophysiologic and clinical implications. Blood 117:17, 4409-19, 2011
2. Hunáková L., Sedláková O., Cholujová D., Gronesová P., Duraj J., Sedlák J.: Modulation of markers associated with aggressive phenotype in MDA-MB-231 breast carcinoma cells by sulforaphane. Neoplasma 56:6, 548-556, 2009
3. Jendželovský R., Mikeš J., Kovaľ J., Souček K., Procházková J., Kello M., Sačková V., Hofmanová J., Kozubík A., Fedoročko P.: Drug efflux transporters, MRP1 and BCRP, affect the outcome of hypericin-mediated photodynamic therapy in HT-29 adenocarcinoma cells.

4. Ferenc P., Solár P., Kleban J., Mikeš J., Fedoročko P.: Down-regulation of Bcl-2 and Akt induced by combination of photoactivated hypericin and genistein in human breast cancer cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 98:1, 25-34, 2010

5. Košuth J., Smelcerovic A., Borsch T., Zuehlke S., Karppinen K., Spitteller M., Hohtola A., Čellárová E.: The hyp-1 gene is not a limiting factor for hypericin biosynthesis in the genus *Hypericum*. *Functional Plant Biology* 38:1, 35-43, 2011

### **Uplatnenie výsledkov projektu**

Výsledky projektu rozširujú poznanie základného výskumu a ich potencionálne uplatnenie je predovšetkým v oblasti biomedicíny.

### **CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV**

#### **Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku** (max. 20 riadkov)

Pri štúdiu kandidátnych génov biosyntézy hypericínu sa pozornosť sústredila hlavne na gén hyp-1. Jeho detailná analýza v zástupcoch rodu *Hypericum* s rozdielnym biosyntetickým potenciálom a komparatívna štúdia ukázali príbuznosť jeho produktu s rodinou PR-10 proteínov indikujúcu potenciálnu úlohu v obranných mechanizmoch. Boli identifikované exogénne morfogenetické signály pre jednotlivé typy diferenciačných patternov. Pre troch zástupcov rodu bol vypracovaný transformačný systém.

Aktivity signálnych dráh a ich cieleň ovplyvňovanie v nádorových a susediacich nemalígných bunkách pomocou malých molekúl izolovaných z prírodných zdrojov alebo modifikovaných na základe molekulárneho modelovania poskytuje východiská pre dosiahnutie možných terapeutických účinkov. V účinnosti fotodynamickej terapie sa ako kľúčové preukázali byť predovšetkým celulórne aspekty (p53, REDOX potenciál, podiel nekaspázových signálnych dráh na apoptóze). Ich dôsledkom je aj pozorovaná indukcia rezistencie a aktivácia transportných systémov. Avšak aj tie, ako sa ukázalo, je možné potlačiť napr. pre-senzitizáciou buniek napr. pomocou PUFAs, genisteínom, hyperforínom (aristoforínom), manumycínom alebo proadifenom.

V rámci embryologického výskumu boli identifikované (i) signálne dráhy zapojené do patogenézy rázštepú podnebia, (ii) prebehla identifikácia fetálnych ochorení z klinickej praxe vhodných na prenatálnu terapiu, a (iii) výsledky proliferačnej analýzy embryí boli preukazne korelované s vývinovým potenciálom embryí (uplatnené v reálnej klinickej štúdii).

#### **Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku** (max. 20 riadkov)

Study of candidate genes involved in biosynthesis of hypericin was focused on the hyp-1 gene. Detail analysis of the representatives of the genus *Hypericum* with different biosynthetic potential and comparative study revealed a high level of homology of the encoded product with the family of PR-10 proteins indicating its potential role in defence mechanisms. We have identified exogenous morphogenetic signals for individual differentiation patterns. Also, we have established a transformation system for three *Hypericum* species.

The signaling pathways activities and their modulation in tumor and surrounding nonmalignant cells by low molecular weight natural compounds or their derivatives based on molecular modeling provide basis for achievement of possible therapeutic effects. The signaling pathways activities and their modulation in tumor and surrounding nonmalignant cells by low molecular weight natural compounds or their derivatives based on molecular modeling provide basis for achievement of possible therapeutic effects. Cellular aspects (p53, REDOX potential, non-caspase signaling pathways of apoptosis) showed up as a crucial principles playing role in the efficacy of the photodynamic therapy. But they resulted also in a resistance induction and an activation of transport systems. However, we have demonstrated that also these drawbacks can be suppressed for example by pre-sensitization of cells with PUFAs,

genistein, hyperforin (aristoforin), manumycin or proadifen.

Within the embryological line of research, we have identified (i) the signalling pathways involved in pathogenesis of cleft palate, (ii) several fetal disorders in clinical practice that would be suitable for prenatal therapy, and (iii) mitotic proliferation patterns that are significantly correlated with developmental potential and health (implied in a real clinical study).

Svojím podpisom potvrdzujem, že údaje uvedené v záverečnej karte sú pravdivé a úplné a súhlasím s ich zverejnením.

**Zodpovedný riešiteľ**

prof. RNDr. Peter Fedoročko, CSc.

V Košiciach 12. 12. 2011

**Štatutárny zástupca príjemcu**

prof. MUDr. Ladislav Mirossay, DrSc.

V Košiciach 12. 12. 2012

.....  
podpis zodpovedného riešiteľa

.....  
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu